

MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

BOALA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

Protocol clinic național

Chișinău 2008



USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE

MOLDOVA GOVERNANCE
THRESHOLD COUNTRY PROGRAM

MILLENNIUM
CHALLENGE
CORPORATION

Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din 18.12.2008, proces verbal nr. 6.

Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 522 din 29.12.2008
cu privire la aprobarea Protocolului clinic național “Boala hepatică alcoolică”

Elaborat de colectivul de autori:

<i>Vlada-Tatiana Dumbravă</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Elina Berliba</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Ludmila Tofan-Scutaru</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Svetlana Țurcan</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Adela Țurcanu</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Elena Maximenco</i>	Programul Preliminar de Țară al “Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare
<i>Natalia Țirsina</i>	Spitalul Clinic Republican
<i>Tatiana Solonenco</i>	Pacient

Recenzenți oficiali:

<i>Tiberiu Holban</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Anatol Marandici</i>	Dispensarul Republican de Narcologie
<i>Grigore Bivol</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Victor Ghicavii</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Valentin Gudumac</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Ivan Zatushevski</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Iurie Osoianu</i>	Compania Națională de Asigurări în Medicină
<i>Maria Bolocan</i>	Consiliul Național de Acreditare și Evaluare

Coordonator:

Mihai Rotaru Ministerul Sănătății al Republicii Moldova

Redactor: Eugenia Mincu

Corector: Tatiana Pîrvu

EDIȚIA – I

Tipărit “T-PAR” SRL, 2008.

Tiraj: 2000 ex.

Această publicație a fost posibilă datorită susținerii generoase a poporului american prin intermediul Programului Preliminar de Țară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare (Programul pentru Buna Guvernare), implementat de Millenium/IP3 Partners. Programul pentru Buna Guvernare este finanțat de Corporația „Millennium Challenge Corporation” (MCC) și administrat de Agenția Statelor Unite ale Americii pentru Dezvoltare Internațională (USAID) sub auspiciile Programului Preliminar de Țară.

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	5
PREFAȚĂ	6
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	6
A.1. Diagnosticul	6
A.2. Codul bolii (CIM 10).....	6
A.3. Utilizatorii	7
A.4. Scopurile protocolului	7
A.5. Data elaborării protocolului	7
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și persoane care au participat la elaborarea protocolului	7
A.8. Definițiile folosite în document	8
A.9. Informația epidemiologică	9
B. PARTEA GENERALĂ	10
B.1. Nivel de asistență medicală primară	10
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (hepatolog/gastrolog).....	12
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	15
C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ	17
C.1.1. Algoritm general de conduită a pacientului cu boală hepatică alcoolică	17
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	18
C.2.1. Clasificarea bolii hepatice alcoolice	18
C.2.2. Factorii de risc	18
C.2.3. Screening-ul.....	18
C.2.4. Conduita pacientului cu boală hepatică alcoolică	20
C.2.4.1. Anamneza	20
C.2.4.2. Manifestările clinice	20
C.2.4.3. Investigațiile paraclinice	22
C.2.4.3.1. Schemele de investigații paraclinice	22
C.2.4.3.2. Descrierea metodelor și a tehnicilor	25
C.2.4.3.2.1. Evaluarea markerilor pentru aprecierea consumului de alcool	25
C.2.4.3.2.2. Evaluarea gradului de activitate a procesului și a gradului de afectare a ficatului.....	26
C.2.4.3.2.3. Metodele instrumentale în diagnosticul bolii hepatice alcoolice	26
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial	28
C.2.4.5. Evaluarea severității hepatitei alcoolice	28
C.2.4.6. Criteriile de spitalizare	28
C.2.4.7. Tratamentul.....	29
C.2.4.7.1. Modificările de comportament	29
C.2.4.7.2. Terapia medicamentoasă	29
C.2.4.7.2.1. Schemele de tratament în BHA	29
C.2.4.7.2.2. Principiile de tratament medicamentos	33
C.2.4.8. Supravegherea pacienților	33
C.2.5. Complicațiile (subiectul protocolelor separate).....	34

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL	35
<i>D.1. Instituțiile de asistență medicală.....</i>	35
<i>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu.....</i>	36
<i>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de terapie ale spitalelor raionale, municipale</i>	37
<i>D.4. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de gastrologie/hepatologie ale spitalelor municipale și republicane</i>	38
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	40
ANEXE.....	41
<i>Anexa 1. Principiile alimentației raționale.....</i>	41
<i>Anexa 2. Ghidul pacientului cu BHA</i>	42
BIBLIOGRAFIE.....	44

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ADN	acid dezoxiribonucleic
AgHBe	antigen e al virusului hepatic B
AgHBs	antigen superficial (s) al virusului hepatic B
ALT	alaninaminotransferază
AMA	anticorpi antimitocondriali (<i>antimitochondrial antibodies</i>)
ANA	anticorpi antinucleari (<i>antinuclear antibodies</i>)
anti-HBcor	anticorpi către antigenul HBcor
anti-HBcor IgM	anticorpi către antigenul HBcor clasei imunoglobulinei M
anti-HBe	anticorpi către antigenul HBe
anti-HBs	anticorpi către antigenul HBs
anti-LKM	anticorpi antimicrosomali (<i>antibodies to liver/kidney microsome</i>)
anti-TG	anticorpi antitiroglobulină
anti-TPO	anticorpi antiperoxidază tiroidiană
anti-VHC	anticorpi către virusul hepatic C
anti-VHC IgM	anticorpi către virusul hepatic C a clasei imunoglobulinei M
anti-VHD	anticorpi către virusul hepatic D
anti-VHD IgM	anticorpi către virusul hepatic D ai clasei imunoglobulinei M
AST	aspartataminotransferază
BHA	boală hepatică alcoolică
CD ₂₅	limfocit T activat (<i>cluster of differentiation 25</i>)
CD ₃	limfocit T matur (<i>cluster of differentiation 3</i>)
CD ₄	limfocit T helper (<i>cluster of differentiation 4</i>)
CD ₈	limfocit T de tip supresor-citotoxic (<i>cluster of differentiation 8</i>)
CHC	ciroză hepatică compensată
CIC	complex imun circulant
CMV	citomegalovirus
EBV	virus Epstein-Barr
ECG	electrocardiogramă
FGDS	fibrogastroduodenoscopie
GGTP	gamaglutamiltranspeptidază
HDLC	colesterol al lipoproteinelor cu densitatea înaltă (<i>high density lipoprotein cholesterol</i>)
HSV	virusul <i>Herpes simplex</i>
HVC	hepatita virală C
IgA	imunoglobulina A
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
LDLC	colesterol al lipoproteinelor cu densitatea joasă (<i>low density lipoprotein cholesterol</i>)
PCR	reacție de polimerizare în lanț (<i>polymerase chain reaction</i>)
SMA	anticorpi antifibră musculară netedă (<i>smooth muscle antibodies</i>)
T ₃	triiodtironina
T ₄	tiroxina sau tetraiodtironina
TC	tomografie computerizată
TCD	transferină carbohidrat deficientă
TP	timp al protrombinei
TSH	hormon tireotrop, tireostimulator (<i>thyroid-stimulating hormone</i>)

USG	ultrasonografie
VEM	volumul eritrocitar mediu
VHB	virus hepatic B
VHC	virus hepatic C
VHD	virus hepatic D
s.c.	subcutanat
i.v.	intravenos

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii catedrei Medicină Internă nr. 4 și ai Laboratorului de Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în colaborare cu Programul Preliminar de Țară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare, finanțat de Guvernul SUA prin Corporația *Millenium Challenge Corporation* și administrat de Agenția Statelor Unite ale Americii pentru Dezvoltare Internațională.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind boala hepatică alcoolică și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MS RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Boala hepatică alcoolică

- Formele bolii:
 - Steatoza hepatică.
 - Hepatita acută alcoolică.
 - Hepatita cronică alcoolică.
 - Ciroza hepatică alcoolică (vezi protocolul clinic național *Ciroza hepatică*).
- Complicații: **fără complicații.**

Exemple de diagnostic clinic:

- Boala hepatică alcoolică. Steatohepatită cronică alcoolică cu graf de activitate moderat.
- Boala hepatică alcoolică. Ciroză hepatică alcoolică, faza activă, evoluție progresivă, scorul Child-Pugh B. Hepatită alcoolică acută.

A.2. Codul bolii (CIM 10):

K70 Boala hepatică alcoolică

K70.0 Steatoza hepatică alcoolică

K70.1 Hepatita alcoolică (acută și cronică)

K70.2 Fibroza și scleroza alcoolică a ficatului

K70.3 Ciroza hepatică alcoolică

A.3. Utilizatorii:

- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie);
- instituțiile/secțiile consultative (gastroenterologi, hepatologi, în lipsa lor – interniști);
- asociațiile medicale teritoriale (medici de familie și gastroenterologi, hepatologi);
- secțiile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane (interniști);
- secțiile de gastroenterologie ale spitalelor raionale, municipale, republicane și secția de hepatologie a Spitalului Clinic Republican (gastroenterologi, hepatologi).

Notă: Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. A intensifica măsurile profilactice în domeniul prevenirii progresiei BHA la persoanele din grupul de risc.
2. A ameliora depistarea BHA în stadiile reversibile (steatoza hepatică alcoolică).
3. A spori calitatea examinării și a tratamentului acordat pacienților cu BHA.
4. A reduce mortalitatea prin hepatita alcoolică acută.



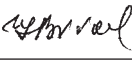
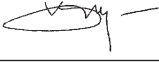




A.5. Data elaborării protocolului: octombrie 2008

A.6. Data următoarei revizuirii: octombrie 2010

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și persoane care au participat la elaborarea protocolului

Numele	Funcția deținută
Dr. Dumbrava Vlada-Tatiana, doctor habilitat în medicină, profesor universitar	șef catedră Medicină Internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”, specialist principal gastroenterolog-hepatolog al Ministerului Sănătății
Dr. Berliba Elina, doctor în medicină	asistent, catedra Medicină Internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Tofan-Scutaru Ludmila, doctor în medicină	conferențiar, catedra Medicină Internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Țurcan Svetlana, doctor în medicină, conferențiar cercetător	cercetător coordonator, Laboratorul Gastroenterologie, catedra Medicină Internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Țurcanu Adela, doctor în medicină	asistent, catedra Medicină Internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Elena Maximenco, MPH	expert local în sănătate publică, Programul Preliminar de Țară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare
Tîrsina Natalia	asistentă medicală, secția hepatologie, Spitalul Clinic Republican
Solonenco Tatiana	pacientă

Protocolul a fost discutat și aprobat

Denumirea	Persoana responsabilă - semnătura
Catedră Medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”	
Asociația Medicală de Gastroenterologie și Hepatologie	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Comisia Științifico-Metodică de profil „Boli interne”	
Agenția Medicamentului	
Consiliul de experți ai Ministerului Sănătății	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Definițiile folosite în document

Boala hepatică alcoolică: diverse modificări structurale și funcționale ale ficatului, cauzate de consumul sistematic și de durată al băuturilor alcoolice [15, 35].

Steatoza hepatică alcoolică: cea mai precoce, mai frecventă leziune hepatică, determinată de alcool, reversibilă la oprirea consumului de alcool și este definită ca acumulare excesivă a grăsimilor în hepatocite, de tip predominant macrovezicular, localizată preponderent în zonele 2 și 3 sau difuz, în stadiile tardive [39].

Hepatita alcoolică: leziune mai severă decât steatoza, reprezentând răspunsul inflamator al ficatului la intoxicarea cu alcool, apare la circa 40% dintre consumatorii de alcool și se caracterizează prin degenerare balonizantă, infiltrat inflamator, predominant polimorfonuclear și corpi Mallory, fibroză perisinusoidală [10, 28].

Recomandabil: nu are un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

A.9. Informația epidemiologică

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că în lume există aproximativ 2 miliarde de consumatori de băuturi alcoolice, dintre care 76,3 milioane au probleme medicale induse de alcool [40].

Alcoolismul reprezintă a 4-a problemă de sănătate publică mondială după bolile cardiovasculare, bolile mintale și cancer [16]. Pe plan mondial 4% din decesele anuale sunt determinate de alcool; acest procent crește pînă la 7% în America de Nord, Europa, Japonia, și Australia și la 12% în Europa de Est și Asia Centrală [40].

Boala hepatică indusă de alcool este cea mai răspîndită maladie asociată consumului de alcool. În SUA aproximativ 5-10% dintre populație fac abuz cronic de alcool și necesită supraveghere medicală. În timp de 10-20 ani la aproximativ 15% dintre ei se dezvoltă ciroza hepatică. Astfel, de la 500 mii pînă la 1 milion de americani suferă de ciroză alcoolică care constituie cauza morții a 20 000 de persoane [12,29].

În Europa, alcoolul este considerat cauza cea mai frecventă a cirozelor hepatice (50-70%) [20]. Conform datelor Centrului Științifico-Practic pentru Sănătate Publică și Management Sanitar din Republica Moldova, în republica noastră se înregistrează o creștere a incidenței (7,7 în 2000 și 21,9 la 10000 locuitori în 2004) și prevalenței (129,4 în 2000 și 175,9 la 10000 locuitori în 2004) alcoolismului. Totodată, a sporit incidența cirozelor hepatice de etiologie alcoolică (de la 4,8 în 2000 pînă la 5,1 în 2003), cît și mortalitatea prin boală alcoolică a ficatului (de la 1,57 la 100 mii locuitori în 2001 pînă la 4,23 în 2006) [36]. În 2007 au fost înregistrați 837 de bolnavi cu ciroză hepatică alcoolică, dintre care 171 de cazuri noi cu maladia respectivă.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri) I	Motive (repere) II	Pași (modalități și condiții de realizare) III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	Cea mai eficientă măsură de prevenție a bolii hepatice alcoolice este micșorarea consumului de alcool [16, 20, 21]. Acest obiectiv, recomandat și de OMS, este necesar de realizat cu ajutorul guvernului, al legislației, al mass-media, al sistemului de educație publică.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia primară se adresează populației generale și se poate realiza doar prin măsuri de ordin social: <ul style="list-style-type: none"> ✓ interzicerea publicității pentru alcool; ✓ restricția accesului la etanol; ✓ micșorarea producției de băuturi alcoolice. • Limitarea consumului de alcool pentru bărbați < 30 ml/zi, pentru femei < 15 ml/zi (recalculat la etanol pur)¹. • Informarea populației despre modul sănătos de viață: <ul style="list-style-type: none"> ✓ menținerea masei corporale optime (IMC 18,5 – 24,9 kg/m²); ✓ abandonarea fumatului; ✓ alimentație sănătoasă (anexa 1); ✓ exerciții fizice aerobice zilnic, nu mai puțin de 30 de minute. • Examinarea activă a subiecților cu risc crescut, diagnosticați cu o patologie cauzată de alcool.
1.2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară este direcționată spre încetinirea și stoparea progresiei maladiei, precum și spre diagnosticul precoce și tratamentul adecvat al pacienților cu boală hepatică alcoolică.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Măsuri pentru încetinirea și stoparea progresiei maladiei la pacienții cu boală hepatică alcoolică: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Sistarea consumului de alcool. ✓ Asigurarea abstinentei de durată. ✓ Evitarea folosirii medicamentelor hepatotoxice (<i>fără prescripția medicului</i>). ✓ Vaccinarea contra hepatitelor A și B.

¹ Persoanelor, care au suportat hepatite virale se recomandă excluderea definitivă a alcoolului

I	II	III
<p>1.3. <i>Screening</i>-ul</p>	<p>Pacienții cu afectare hepatică alcoolică pot fi complet asimptomatici sau pot avea un tablou clinic nespecific. Este necesară depistarea activă a acestor persoane, deoarece mai puțin de 50% dintre ei recunosc consumul abuziv de alcool [15, 20, 39].</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Examinarea pacienților cu acuze și simptome de patologie hepatică: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Chestionare-<i>screening</i> pentru a identifica abuzul de alcool (CAGE, AUDIT). ✓ <i>Screening</i> biochimic. ✓ USG abdominală. ● Examinarea activă a persoanelor diagnosticate cu o afecțiune cauzată de alcool.
<p>2. Diagnosticul</p> <p>2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de boală hepatică alcoolică</p> <p>2.2. Luarea deciziei versus consultația specialistului și/sau spitalizare</p>	<p>Diagnosticul de boală hepatică alcoolică se confirmă prin datele anamnestice, rezultatele chestionarelor standard ce identifică etiologia alcoolică, rezultatele examenului clinic, ale investigațiilor instrumentale și de laborator [4, 19, 38].</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Anamneza (<i>caseta 4</i>). ● Chestionarea standard pentru a depista abuzul de alcool (<i>tabelele 4, 5</i>). ● Examenul clinic (<i>casele 5, 6, 7, 8</i>). ● Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) (<i>casele 9, 10, 11; tabelul 6</i>). ● Cercetarea markerilor care indică consumul cronic excesiv de alcool (<i>caseta 12</i>). ● Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (<i>caseta 17</i>). ● Aprecierea gradului de activitate, a caracterului evoluției și a prognosticului (<i>C.2.4.3.2.1 (caseta 12-14; tabelele 7-8)</i>). ● Se recomandă consultația specialistului bolnavilor cu: <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnostic primar stabilit de BHA; ✓ afecțiune hepatică mixtă (alcoolică și virală); ✓ progresie rapidă a bolii; ✓ pentru inițierea tratamentului cu glucocorticoizi; ✓ pentru expertiza vitalității. ● Evaluarea criteriilor de spitalizare (<i>caseta 19</i>).

I	II	III
3. Tratamentul bolii hepatice alcoolice		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Obținerea abstenenței pentru un termen lung, optimizarea regimului și a alimentației poate duce la reversibilitatea procesului în steatoza hepatică sau diminuează progresia și previne dezvoltarea complicațiilor în formele mai severe ale BHA [20, 33].	Obligatorii: <ul style="list-style-type: none"> • Recomandări privind menținerea abstenenței de la băuturi alcoolice pentru termen lung și modificarea stilului de viață (<i>caseta 20</i>).
3.2. Tratamentul medicamentos	Tratamentul medicamentos este indicat cu scop de: proflaxie și de control al semnelor maladiei; ameliorare a funcției hepatice, diminuare a progresiei procesului patologic în ficat, și prevenire a complicațiilor [21, 37].	Obligatorii: <ul style="list-style-type: none"> • Prolungirea tratamentului cu glucocorticoizi, în cazul hepatitei alcoolice acute, este indicat de hepatolog/gastrolog (<i>tabelele 9, 10</i>). • Terapia bolii hepatice alcoolice cu: <ul style="list-style-type: none"> ✓ hepatoprotectoare; ✓ preparate anti – TNF-alfa; ✓ antioxidante; ✓ antifibrotice.
4. Supravegherea	Se va efectua în colaborare cu hepatologul/gastrologul, la necesitate, cu narcologul.	Obligatoriu pentru toți bolnavii: <ul style="list-style-type: none"> • o dată în an (<i>tabelul 13</i>).

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (hepatolog/gastrolog)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Proflaxia		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu afectare hepatică trebuie examinați pentru etiologia alcoolică. • Examinarea persoanelor diagnosticate cu o afecțiune cauzată de alcool în scopul depistării unei eventuale afectări hepatice. • sistarea consumului de alcool.

I	II	III
<p>1.2. Profilaxia secundară</p>	<p>Măsurile profilactice reduc progresia procesului patologic în ficat și previn dezvoltarea complicațiilor cirozei hepatice și a riscului decompensării [35, 39].</p>	<p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Măsuri pentru diminuarea progresiei sau suprimarea maladiei la pacienții cu boală hepatică alcoolică: <ul style="list-style-type: none"> ✓ evitarea folosirii medicamentelor hepatotoxice (<i>fără prescripția medicului</i>); ✓ vaccinarea contra hepatitei B; ✓ renunțarea la fumat. • Menținerea abstenenței pentru un termen lung: <ul style="list-style-type: none"> ✓ consilierea psihologică și integrarea într-un grup de „alcoolici anonimi” pentru menținerea și pentru obținerea abstenenței, deoarece 70% dintre pacienți reiau consumul într-o perioadă de 6 luni, avînd o slabă complianță la tratament.
<p>1.3. <i>Screening</i>-ul</p>	<p>Pacienții cu afectare hepatică alcoolică pot fi asimptomatici sau pot avea un tablou clinic nespecific. Consumul de alcool este recunoscut în mai puțin de 50% din cazuri, ceea ce dictează necesitatea depistării active [15, 20, 39].</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examinarea pacienților cu acuze și cu simptome de patologie hepatică: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Chestionare-<i>screening</i> pentru a identifica abuzul de alcool (CAGE, AUDIT). ✓ <i>Screening</i> biochimic. ✓ USG abdominală. • Examinarea activă a persoanelor diagnosticate cu o afecțiune cauzată de alcool.
<p>2. Diagnosticul</p>		
<p>2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de boală hepatică alcoolică</p>	<p>Diagnosticul de boală hepatică alcoolică se confirmă prin datele anamnestice, rezultatele chestionarelor pentru atestarea consumului de alcool, examenului clinic, investigațiilor instrumentale și de laborator [4, 19, 38].</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>caseta 1</i>). • Chestionarea standard pentru a depista abuzul de alcool (<i>tabelele 4, 5</i>). • Examenul clinic (<i>caselele 5, 6, 7, 8</i>). • Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) (<i>caselele 10, 11</i>).

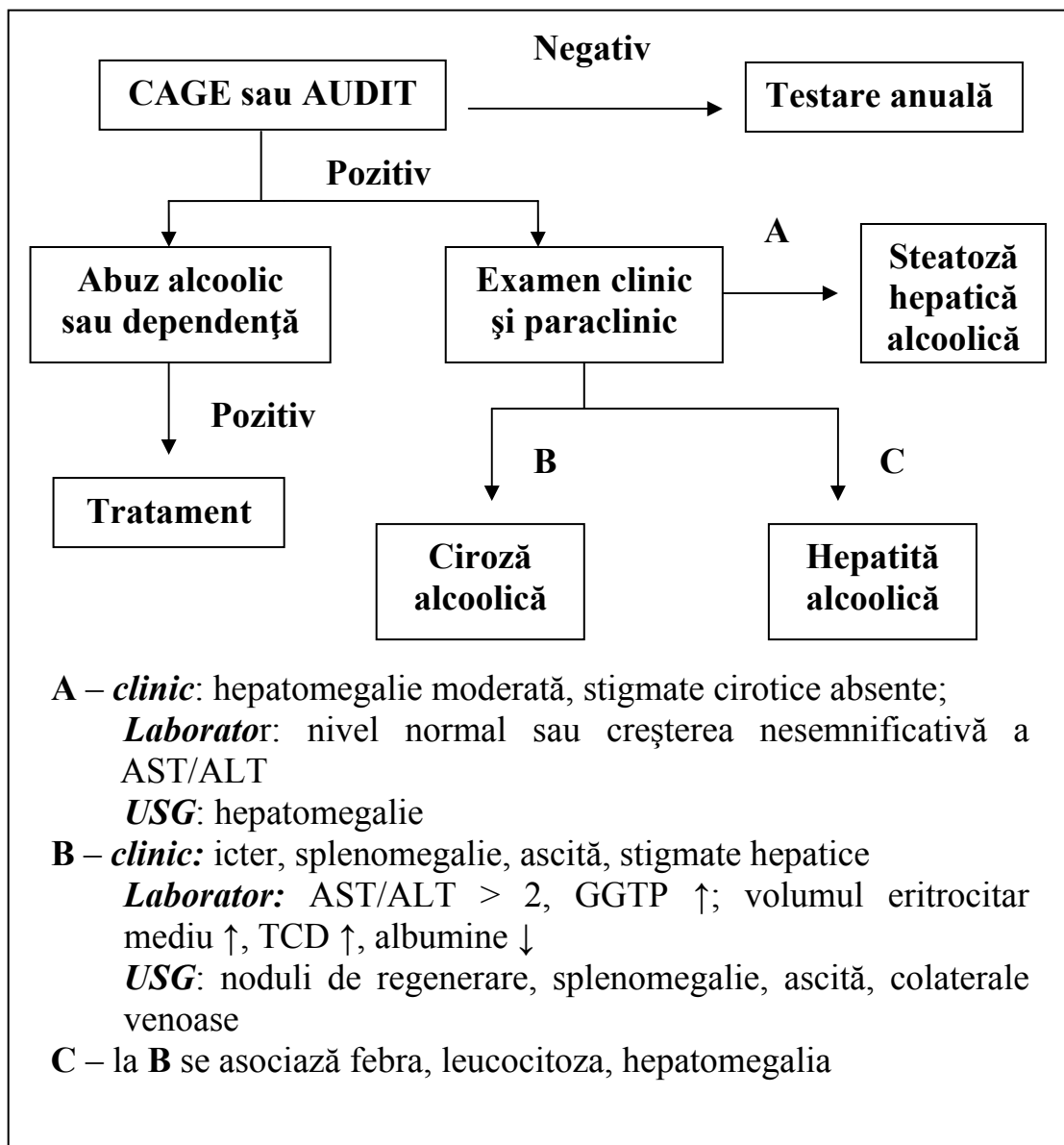
I	II	III
		<ul style="list-style-type: none"> • Cercetarea markerilor care indică consumul cronic excesiv de alcool (<i>caseta 12; tabelul 7</i>). • Evaluarea severității hepatitei alcoolice prin aprecierea scorului Maddrey (<i>caseta 18</i>). • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (<i>caseta 17</i>). • Aprecierea formei, evoluției și a prognosticului BHA (<i>C.2.4.3.2.1 (caseta 13-15; tabelul 7)</i>).
2.2. Luarea deciziei versus consultația altor specialiști și/sau spitalizare	Tratamentul manifestărilor neurologice și psihice ameliorează prognosticul bolii.	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă consultația narcologului, neurologului, infecționistului. • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (<i>caseta 19</i>).
3. Tratamentul bolii hepatice alcoolice		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului și a alimentației diminuează progresia procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea de complicații [20, 33].	<p>Obligatorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recomandări privind menținerea absteninței și modificarea stilului de comportament (<i>caseta 20</i>).
3.2. Tratamentul medicamentos	Tratamentul medicamentos este indicat cu scop de: proflaxie și de control al semnelor maladiei; ameliorare a funcției hepatice, diminuare a progresiei procesului patologic în ficat; și prevenire a complicațiilor BHA [21, 37].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul BHA cu (<i>tabelul 9</i>): <ul style="list-style-type: none"> ✓ glucocorticoizi în hepatita alcoolică; ✓ preparate anti-TNF; ✓ hepatoprotectoare; ✓ antifibrotice; ✓ antioxidante.
		<p>Recomandabil (după indicații):</p> <ul style="list-style-type: none"> • aminoacizi; • vitamine; • Ademetionina etc. (<i>tabelul 10</i>).
4. Supravegherea	Supravegherea se va efectua în colaborare cu medicul de familie.	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă examinarea complexă o dată la 6 luni (<i>tabelul 14</i>).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Spitalizarea este rațională pentru pacienții cu BHA, complicată cu hepatită alcoolică acută, sindrom Zieve, pentru efectuarea procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condițiile de ambulatoriu (biopsia ficatului, laparoscopia etc.), pentru pacienții ce necesită tratament cu glucocorticoizi, aminoacizi cu lanț ramificat.	<ul style="list-style-type: none"> • Criteriile de spitalizare (<i>caseta 19</i>).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de boală hepatică alcoolică	Diagnosticul de BHA se confirmă prin criterii clinice, biologice și morfopatologice [1, 8, 9, 25].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>caseta 4</i>). • Chestionarea standard pentru a depista abuzul de alcool (<i>tabelele 4, 5</i>). • Examenul clinic (<i>casetele 5, 6, 7, 8</i>). • Investigații paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) (<i>caseta 11; tabelele 6</i>). • Cercetarea markerilor care indică consumul cronic excesiv de alcool (<i>casetele 12, 13</i>). • Evaluarea severității hepatitei alcoolice pe baza scorului Maddrey (<i>caseta 18</i>). • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (<i>caseta 17</i>). • Aprecierea formei, evoluției și a prognosticului BHA (<i>C.2.4.3.2.1 (casetele 13-16)</i>). <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • În caz de manifestări neurologice și psihice, se comandă consultația neurologului, a narcologului.

I	II	III
<p>3. Tratamentul BHA</p>		
<p>3.1. Tratamentul nemedicamentos</p>	<p>Optimizarea regimului și respectarea dietei diminuează progresia procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea de complicații ale cirozei hepatice [20, 37].</p>	<p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Regim de staționar, care implică restricția activității fizice la bolnavii cu hepatită alcoolică severă. ● Sistarea consumului de alcool. ● Dieta 5, după Pevzner.
<p>3.2. Tratamentul medicamentos</p>	<p>Tratamentul medicamentos este indicat în scop de diminuare sau suprimare a afecțiunii hepatice, prevenirea cirozei și a carcinomului hepatocelular [21, 33, 39].</p>	<p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tratamentul BHA cu (tabelul II): <ul style="list-style-type: none"> ✓ glucocorticoizi în hepatita alcoolică; ✓ preparate anti-TNF; ✓ hepatoprotectoare; ✓ antifibrotice; ✓ antioxidante. <p>Recomandabil (după indicații):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● aminoacizi; ● vitamine; ● Ademetionină etc. (tabelul 12).
<p>4. Externarea</p>	<p>La externare este necesar de elaborat și de recomandat pentru medicul de familie tactica ulterioară de management al pacientului.</p>	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul precizat desfășurat; ✓ rezultatele investigațiilor și tratamentul efectuat; ✓ recomandările explicite pentru pacient; ✓ recomandările pentru medicul de familie.

C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ

C.1.1. Algoritm general de conduită a pacientului cu boală hepatică alcoolică



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea bolii hepatice alcoolice

Boala hepatică alcoolică cuprinde un spectru larg de modificări, de la cea mai benignă – hepatomegalia asimptomatică – pînă la cea mai severă – insuficiența hepatică severă cu hipertensiune portală, care au în comun factorul etiologic – consumul cronic, în cantități mari de alcool.

Pragurile de risc definite de OMS și a căror depășire este considerată a se asocia pentru un termen lung cu creșterea morbidității și a mortalității pentru BHA sunt de 21 de pahare pe săptămână, la bărbați (aproximativ 3 pahare pe zi, fără a depăși 5 pahare la o ocazie), și de 14 pahare pe săptămână, la femei (aproximativ 2 pahare pe zi).

Cantitatea de alcool se calculează avînd în vedere că un pahar standard sau o unitate de băutură alcoolică conține aproximativ 10 g de alcool pur sau 12,5 ml alcool absolut, ce echivalează cu 284 ml de bere, 114 ml de vin și cu 24 ml de băutură tare (rachiu, liquer) [38, 40].

Caseta 1. Spectrul ficatului alcoolic, conform CIM 10, include:

- K70 Boala hepatică alcoolică
- K70.0 Steatoza hepatică alcoolică
- K70.1 Hepatita alcoolică (acută și cronică)
- K70.2 Fibroza și scleroza alcoolică a ficatului
- K70.3 Ciroza hepatică alcoolică

Caseta 2. Clasificarea morfopatologică a bolii hepatice alcoolice (10)

- Steatoza hepatică alcoolică.
- Hepatita alcoolică acută.
- Hepatita alcoolică cronică.
- Fibroza alcoolică.
- Ciroza hepatică alcoolică.

C.2.2. Factorii de risc

Caseta 3. Factorii de risc în boala hepatică alcoolică (7, 11, 20, 37, 41)

- Consumul de etanol în doze ce depășesc 40 g/zi, pentru bărbați, și 20 g/zi, pentru femei.
- Durata consumului de alcool mai mare de 5 ani, în medie 15-20 de ani.
- Sexul – femeile sunt mai susceptibile decît bărbații în progresia injuriei hepatice alcoolice.
- Polimorfismul genetic al enzimelor ce participă în metabolismul alcoolului.
- Obezitatea sau deficitul factorilor nutriționali.
- Infecția cu virusuri hepatice (B sau C).
- Utilizarea preparatelor ce se metabolizează în ficat.
- Factori imunologici.

C.2.3. Screening-ul

Elementul comun pentru toate varietățile de boală hepatică alcoolică este consumul excesiv de etanol. Acesta este recunoscut în mai puțin de 50% din cazuri, dacă nu este suspectat și apoi investigat în mod sistematic [39]. Din această cauză depistarea precoce a patologiei hepatice alcoolice necesită o tactică activă. Toți pacienții cu afectare hepatică trebuie supuși *screening-*

ului pentru etiologia alcoolică. Este necesar un anamnesic minuțios pentru a depista consumul de alcool. În practică se aplică modele variate de chestionare pentru *screening*-ul consumului abuziv de alcool.

Tabelul 4. Chestionarul CAGE

1. **Cut down** (Ați simțit nevoia de a întrerupe consumul de alcool?).
2. **Annoyed** (Sunteți supărat, deranjat de observațiile privind consumul de alcool?).
3. **Guilt** (Vă simțiți vinovat din cauza excesului de alcool?).
4. **Eye-opener drink** (Aveți nevoia de a bea ceva dimineața pentru a putea să vă treziți?).

Chestionarul CAGE cuprinde 4 întrebări standard, la care pacientul poate răspunde afirmativ sau negativ. Un scor afirmativ ≥ 2 indică probleme legate de consumul de alcool [37,38].

De către specialiștii Organizației Mondiale a Sănătății a fost elaborat chestionarul **AUDIT** (*Alcohol Use Disorders Identification Test*), care identifică modificările cauzate de abuzul de alcool și constă din 10 întrebări: trei întrebări privind obiceiurile actuale și șapte întrebări vizând obiceiurile anterioare referitoare la consumul de alcool (tabelul 5). *Fiecare întrebare are răspunsuri punctate de la 0 la 4; scorul final mai mare de 8 este înalt sugestiv pentru consumul cronic abuziv de alcool [30, 39].*

Tabelul 5. Chestionarul AUDIT

<ul style="list-style-type: none"> • Cît de des consumați alcool? 0 = niciodată 1 = lunar sau mai rar 2 = de 2-4 ori pe lună 3 = de 2-3 ori pe săptămîină 4 = mai des de 4 ori pe săptămîină • Cîte porții consumați pe zi? 0 = 1-2 1 = de 3-4 2 = de 5-6 3 = de 7-9 4 = de 10 sau mai mult • De cîte ori consumați mai mult de 6 porții? 0 = niciodată 1 = mai rar de o dată în lună 2 = lunar 3 = săptămînal 4 = zilnic sau aproape zilnic • De cîte ori în ultimul an nu ați fost capabil să vă opriți din băut odată ce ați început? 0 = niciodată 1 = mai rar de o dată în lună 2 = lunar 3 = săptămînal 4 = zilnic sau aproape zilnic 	<ul style="list-style-type: none"> • De cîte ori în ultimul an ați avut nevoie să consumați alcool dimineața? 0 = niciodată 1 = mai rar de o dată în lună 2 = lunar 3 = săptămînal 4 = zilnic sau aproape zilnic • De cîte ori în ultimul an v-ați simțit vinovat din cauza băuturii? 0 = niciodată 1 = mai rar de o dată în lună 2 = lunar 3 = săptămînal 4 = zilnic sau aproape zilnic • De cîte ori în ultimul an nu v-ați amintit ce s-a întîmplat cu o seară înainte din cauza băuturii? 0 = niciodată 1 = mai rar de o dată în lună 2 = lunar 3 = săptămînal 4 = zilnic sau aproape zilnic • Ați fost Dumneavoastră sau altcineva accidentat din cauza băuturii? 0 = nu 2 = da, dar nu în ultimul an 4 = da, în ultimul an
---	--

<ul style="list-style-type: none"> • De câte ori în ultimul an nu v-ați putut face obligațiile din cauza consumului de alcool? <p>0 = niciodată 1 = mai rar de o dată în lună 2 = lunar 3 = săptămînal 4 = zilnic sau aproape zilnic</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Există cineva (familie, doctor, prieten) îngrijorat din cauza consumului dvs. de alcool? <p>0 = nu 2 = da, dar nu în ultimul an 4 = da, în ultimul an</p>
--	--

Notă: *O porție standard de băutură include 10 g de alcool pur sau 12,5 ml de alcool absolut, ce echivalează cu 284 ml de bere, 114 ml de vin și cu 24 ml de băutură tare (rachiu, liquer) [38, 40].*

C.2.4. Conduita pacientului cu boală hepatică alcoolică

C.2.4.1. Anamneza

Caseta 4. Momente-cheie în evaluarea anamnezei

- Vîrsta debutului în consumul de alcool.
- Cantitățile, momentul în care alcoolul a devenit excesiv.
- Detalii privind modul de consum (episodic, la domiciliu etc.).
- Utilizarea drogurilor.
- Medicamentele hepatotoxice.
- Steatohepatita nonalcoolică (diabet zaharat, obezitate).

Antecedentelor personale sugestive

- Traumatismele ciudate.
- Accidentele casnice diverse.
- Prezentările la camera de gardă.
- Pneumoniile frecvente.
- Problemele familiale, profesionale.

C.2.4.2. Manifestările clinice

Pacienții cu boală hepatică alcoolică prezintă tablouri clinice diverse, pe măsura variabilității morfopatologiei acesteia, influențate de stadiul evolutiv al bolii, de prezența unui consum de alcool excesiv acut, de boli extrahepatice induse de alcool, de gradul de dependență și de contextul socioprofesional [1]. Afectarea hepatică alcoolică poate evalua asimptomatic sau cu un tablou clinic nespecific [15, 21].

Caseta 5. Acuzele posibile ale pacienților cu BHA

- Astenie, reducerea capacității de muncă, fatigabilitate, labilitate emoțională, insomnie, indispoziție, scăderea capacității de concentrare, cefalee – toate aceste semne fac parte din sindromul astenovegetativ, prezența căruia poate indica dereglarea funcției hepatice.
- Dureri surde în hipocondrul drept, senzații de greutate, compresiune în această zonă – de obicei, sunt condiționate de reacția capsulei ficatului (a tunicii seroase, a peritoneului visceral) la extinderea provocată de hepatomegalie. Uneori aceste acuze apar din cauza inflamației capsulei, a aderențelor dintre tunica fibroasă și peritoneul parietal.

- Reducerea poftei de mâncare, grețuri, mai rar vomă, eructații, senzații de greutate și de plenitudine în epigastru, intoleranța alimentelor grase, balonarea abdomenului, constipații, intoleranța alcoolului și a fumului de țigară – acestea formează sindromul dispeptic, care deseori este prezent la pacienții cu hepatite cronice.
- Icter, prurit cutanat, xantelasme, xantoame, modificare a culorii scaunului și a urinei, tegumente de culoare mai întunecată, uscate se remarcă în cadrul BHA cu coleastă sau complicată cu sindromul Zieve.

Caseta 6. Evaluarea stigmatelor consumului sistematic de alcool:

- Exteriorul caracteristic – *facies aethylica* caracterizat prin fața tumefiată, cianotică, capilaroză, teleangiectazii, conjunctive hiperemiate, edemate; transpirații, urme de combustii, fracturi osoase, degerături.
- Tremurul degetelor, al pleoapelor, al limbii.
- Deficit ponderal, rareori obezitate.
- Contractura de tip Dupuytren, prevalența retracției palmare Dupuytren fiind asemănătoare la etilicii cu sau fără afectare hepatică (22-32,5%).
- Hipertrofia glandelor parotide.
- Atrofie musculară, în special la nivelul centurii scapulare.
- Semne de hipogonadism – ginecomastie, atrofie testiculară, impotență sexuală, modificarea distribuției pilozității corporale, semne de feminizare la bărbați, eritem palmar și steluțe vasculare.
- Modificări de comportament și a statutului emoțional – euforie, familiaritate, instabilitate emoțională, dereglări de memorie, insomnie, deseori depresie.

Caseta 7. Inspecția pacienților cu BHA

Steatoza hepatică

- Hepatomegalia (prezentă la 60-80% din cazuri) este variabilă de la câțiva centimetri sub rebordul costal pînă la dimensiuni impresionante, care ajung creasta iliacă; suprafața ficatului este netedă, consistență fermă, cu marginea anterioară rotunjită, nedureros sau ușor sensibil la palpare.
- Icterul și splenomegalia sunt rare.

Hepatita alcoolică

- Hepatomegalie
- Splenomegalie (15%)
- Icter (50%)
- Ascită, edeme (30-60%)
- Semne de encefalopatie hepatică
- Febră (50%)
- Steluțe vasculare, echimoze, eritem palmar
- Hipotensiune arterială

Caseta 8. Prezența efectelor extrahepatice ale abuzului de alcool

- Cardiomiopatie dilatativă.
- Pancreatită cronică.
- Polineuropatie periferică.
- Malnutriție.
- Encefalopatie.
- Gastrită cronică erozivă sau atrofică.
- Ulcere peptice.
- Anemie etc.

C.2.4.3. Investigațiile paraclinice

C.2.4.3.1. Schemele de investigații paraclinice

Caseta 9. Lista intervențiilor și a procedurilor diagnostice la nivel de asistență medicală primară

Obligatoriu:

- Hemoleucograma, trombocite
- ALT, AST, bilirubina, protrombina (pentru evaluarea gradului de activitate și de insuficiență hepatică)
- α -fetoproteina (pentru *screening*-ul cancerului hepatic primar)
- Expres-testele la markeri virali (AgHBs, anti-HBcor, anti-VHC, anti-VHD)
- Sumarul urinei
- USG organelor abdominale
- ECG
- Microradiografia cutiei toracice

Recomandabile:

- Colesterolul
- Glucoza
- Amilaza
- Ureea
- Proteina totală și fracțiile ei
- FGDS

Caseta 10. Lista intervențiilor și procedurilor diagnostice la nivel consultativ specializat

Obligatoriu:

- Hemoleucograma, trombocite, reticulocite, volumul eritrocitar mediu
- ALT, AST, bilirubina totală și fracțiile ei, timpul de protrombină, albumina, GGTP, fosfataza alcalină (pentru evaluarea gradului de activitate și de insuficiență hepatică)
- Ureea, colesterolul total, β -lipoproteide, glicemia
- *Screening*-ul serologic al hepatitelor virale (AgHBs, anti-HBcor, AgHbe, anti-Hbe, anti-VHC, anti-VHD *sum*)
- α -fetoproteina (pentru *screening*-ul cancerului hepatic primar)
- USG organelor abdominale
- FGDS sau R-scopia esofagului și a stomacului (pentru aprecierea prezenței sau lipsei varicelor esofagiene/gastrice)

- ECG
- Microradiografia cutiei toracice
- Sumarul urinei
- Consultația narcologului, infecționistului

Recomandabil:

- Autoanticorpi: ADN, ANA, AMA, SMA, anti-LKM etc.
- Crioglobulinele
- Fe seric, transferina, feritina, ceruloplasmina, Cu seric și urinar, acid uric
- Lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide
- Proteina totală și fracțiile ei
- Statutul imunologic celular și umoral (CIC, IgA, IgM, IgG)
- Nivelul de hormoni ai glandei tiroide (T₃, T₄)
- TSH
- USG Doppler a sistemului portal
- Scintigrama hepatosplenică cu izotopi de Tc⁹⁹
- Tomografia computerizată
- Rezonanța magnetică nucleară

Caseta 11. Lista de intervenții și de proceduri diagnostice obligatorii la nivel de staționar

Obligatoriu:

- Hemoleucograma, trombocite, reticulocite, VEM
- ALT, AST, bilirubina totală și fracțiile ei, timpul protrombinei, albumina, GGTP, transferina carbohidrat deficientă, fosfataza alcalină
- Fe seric, glucoza, ureea, colesterolul total
- *Screening*-ul serologic al hepatitelor virale (AgHBs, anti-HBcor, AgHbe, anti-Hbe, anti-VHC, anti-VHD și alt., la indicații)
- IgA, IgM, IgG
- α-fetoproteina (pentru *screening*-ul cancerului hepatic primar)
- FGDS sau R-scopia esofagului și stomacului (pentru aprecierea varicelor esofagiene/gastrice și pentru evaluarea riscului de hemoragie)
- ECG
- Microradiografia cutiei toracice
- Sumarul urinei

Tabelul 6. Lista de intervenții și de proceduri diagnostice recomandate la nivel de staționar

Intervenții și proceduri diagnostice	Indicații
<p>Diagnostic de laborator suplimentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADN-VHB, ARN-VHC, ARN-VHD prin PCR – la indicații) • Autoanticorpi: ADN, ANA, AMA, SMA, anti-LKM, anticardiolipidici, anti-TPO; anti-TG, crioglobuline, CIC • Transferina, feritina, ceruloplasmina, Cu seric și urinar • Lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Evaluarea unei posibile asocieri dintre patologia alcoolică și virală cu VHB, VHC, VHD ✓ Aprecierea manifestărilor autoimune din cadrul BHA sau asocierea cu patologii autoimune ✓ Excluderea unor boli ereditare (hemocromatoza, bolii Wilson) ✓ Evaluarea modificărilor dismetabolice etc.

<ul style="list-style-type: none"> • Citokinele serice – factorul de necroză tumorală (TNF-), unele interleukine – IL-1, IL-6, IL-8 	
<ul style="list-style-type: none"> • Calciul, Magniziul, Fosforul seric • Fibrinogenul 	
<ul style="list-style-type: none"> • Proteina totală și fracțiile ei • Acidul uric 	Precizarea funcției hepatice, diagnosticarea complicațiilor
<ul style="list-style-type: none"> • Statutul imunologic celular: CD₃, CD₄, CD₈, CD₂₅, limfocitele B 	
<ul style="list-style-type: none"> • Nivelul hormonilor glandei tiroide (T₃, T₄). • TSH. 	Excluderea patologiei glandei tiroide
USG Doppler a sistemului portal	Aprecierea gradului de hipertensiune portală
Scintigrama hepatosplenică cu izotopi de Tc ⁹⁹	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei și splenomegaliei • Diagnosticul diferențial dintre proces difuz și de focar în ficat • Confirmarea sau excluderea cancerului hepatic primar sau metastatic
Endoscopia digestivă superioară	Evaluarea hipertensiunii portale
Laparoscopia	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei, splenomegaliei, ascitei, icterului, colestazei, limfadenopatiei etc. de genă neidentificată, când metodele neinvazive nu permit diagnosticul de certitudine • Pentru efectuarea biopsiei hepatice țintite
Biopsia ficatului <ul style="list-style-type: none"> ✓ transcutanată „oarbă” ✓ transcutanată sub controlului USG ✓ prin laparoscopie 	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmarea diagnostică la pacienții cu suspiciune de boală hepatică alcoolică când diagnosticul nu este clar • Evaluarea gradului și formei injuriei hepatice alcoolice • Diagnostic diferențial al hepatomegaliei • Pentru a exclude alte cauze de boală hepatică, când metodele neinvazive nu permit diagnosticul de certitudine
Tomografia computerizată simplă sau spiralată	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic diferențial al hepatomegaliei, splenomegaliei, ascitei, icterului, colestazei, limfadenopatiei etc. de genă neidentificată • Confirmarea sau excluderea proceselor de focar (cancer etc.)
Rezonanța magnetică nucleară	
Colangiografia endoscopică retrogradă	Diagnostic diferențial al icterului și/sau colestazei de genă neidentificată

C.2.4.3.2. Descrierea metodelor și a tehnicilor

C.2.4.3.2.1. Evaluarea markerilor pentru aprecierea consumului de alcool

<p>Caseta 12. Markerii consumului cronic excesiv de alcool (4, 5, 19, 25)</p> <ul style="list-style-type: none"> • GGTP ↑↑↑ (reducere semnificativă pe fundal de abinență) • AST > ALT ↑ • TCD ↑ • IgA ↑ • Macrocitoza eritrocitelor • HDLC ↑

Tabelul 7. Semnificația diagnostică a markerilor consumului cronic excesiv de alcool

Markeri	Semnificație diagnostică
GGTP (gamaglutamil-transpeptidaza)	Valorile GGTP crescute de 2-3 sau chiar de 5 ori față de valoarea normală reprezintă cea mai frecventă anomalie biochimică atestată la alcoolici [20]. S-a atestat majorarea GGTP la 70 – 80% dintre persoanele ce consumă mai mult de 50 g etanol în zi. Creșterea ei este indusă de către consumul de alcool, dar și de unele medicamente de tipul Fenobarbital și Fenitoină [33]. Sensibilitatea testului în BHA este de 55%, iar specificitatea – de 85% [20].
TCD (transferina carbohidrat deficientă)	La persoanele ce consumă 60 g și mai mult de alcool în zi, timp de o săptămână, se depistează un nivel crescut al TCD în 70-90% din cazuri [4]. Sensibilitatea TCD variază între 69% și 91%, iar specificitatea atinge 100% [20].
AST/ALT > 2	Raportul AST/ALT > 2 este un indicator veritabil al patologiei hepatice induse de abuzul de alcool.
VEM (volumul eritrocitar mediu)	Volumul globular mediu eritrocitar crescut, ca marker al abuzului de alcool, chiar și în absența oricăror leziuni hepatice, este unul dintre criteriile patologiei hepatice alcool-induse [4]. Macrocitoza este cauzată de toxicitatea directă a etanolului asupra măduvei hematogene și de interferarea procesului de maturare a eritrocitelor, precum și de deficitul de folați și de vitamina B ₁₂ . Sensibilitatea testului este de 65-73%, iar specificitatea variază între 90-95% [35].
IgA	Imunoglobulina A este moderat majorată, la circa 30% dintre cei cu afectare hepatică medie, și are valori mai mari de peste 3 ori decât normalul, la circa 60% dintre cei cu hepatită alcoolică severă; IgA rămâne mărită câteva luni după sistarea consumului de alcool [39]. Se remarcă creșterea conținutului de IgA în ser la 60-70% dintre persoane cu impregnare alcoolică prelungită în doze toxice.
HDLC	Lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL) cresc la majoritatea consumatorilor activi, mecanismul fiind incert și scad la valori normale după o săptămână de abinență, acest indice considerându-se un criteriu suplimentar în diagnosticul leziunilor hepatice induse de alcool [39].

Tabelul 8. Creșterea GGTP, TCD și VEM în funcție de cantitatea de alcool consumată per zi și de durata consumului de alcool

	GGTP	TCD	VEM
Consum minim	80 g/zi	60 g/zi	150 g/zi
Durata minimă de consum	4 săptămâni	1 săptămână	12-16 săptămâni

C.2.4.3.2.2. Evaluarea gradului de activitate a procesului și a gradului de afectare a ficatului

Caseta 13. Dereglările posibile ale hemoleucogramei în BHA

- Anemie macrocitară prin carența de acid folic și vitamina B₁₂.
- Anemie hemolitică, mai frecvent în caz de hepatită alcoolică acută, sindrom Zieve.
- Trombocitopenie, leucopenie, anemie ca rezultat al hipersplenismului.
- Leucocitoza, uneori cu reacție leucemoidă, poate fi întâlnită în hepatitele acute alcoolice, în infecțiile supraadăugate sau ca manifestare paraneoplazică în carcinoamele hepatocelulare.
- Leucopenia este de cele mai multe ori expresia hipersplenismului hematologic, dar poate fi cauzată și de efectul supresor al alcoolului asupra măduvei hematogene.

Rezultatele testelor biochimice ce reflectă funcțiile hepatice se încadrează în următoarele sindroame: *de citoliză, de colestază, imunoinflamator, hepatopriv (vezi protocolul clinic național Hepatita cronică virală B).*

C.2.4.3.2.3. Metodele instrumentale în diagnosticul bolii hepatice alcoolice

Caseta 14. Metode ecografice

- **Ecografia abdominală** evidențiază modificările de la nivelul parenchimului hepatic, semnele de hipertensiune portală. În steatoza alcoolică ecografic se constată hepatomegalie, hiperecogenitate uniformă a parenchimului, contur neclar, ecostructură hepatică omogenă (sindromul „crupelor de griș”). Imaginea steatozei se caracterizează prin aspect strălucitor și prin atenuare posterioară. Se descriu două tablouri ecografice de steatoză hepatică neregulată:
 - ✓ *steatoza hepatică focală*, care expune la confuzie cu metastazele și necesită biopsie dirijată;
 - ✓ *steatoza hepatică în plajă*, mai extinsă, neregulată, cu contur geografic.

Pentru hepatita alcoolică este caracteristic ecogenitatea neomogenă a parenchimului ficatului; dimensiunile ficatului și splinei normale sau majorate. Această metodă mai este utilizată și pentru screening-ul cancerului hepatocelular.

- **Ecografia Doppler** permite măsurarea diametrului vaselor din hilul splinei, dar și stabilirea vitezei și volumului fluxului sangvin prin vena portă și lienală, prin artera hepatică.

Caseta 15. Metode endoscopice

- **FGDS** reprezintă metoda de elecție pentru evidențierea semnelor de hipertensiune portală (varice esofagiene și gastrice, gastropatie portal-hipertensivă etc.). Varicele esofagiene apar în rezultatul trecerii steatohepatitei alcoolice în ciroza hepatică și se împart în 3 grade: gradul I – de dimensiunile mici și dispar la insuflarea cu aer; gradul II – sub forma unor coloane proeminente ce ocupă 2/3 din lumenul esofagului; gradul III – acoperă în întregime lumenul esofagului.

- **Laparoscopia** poate fi efectuată pentru confirmarea diagnosticului de BHA atunci când lipsesc semnele clinice certe, iar metodele neinvazive nu permit diagnosticul cu certitudine. În cadrul laparoscopiei se poate recolta țesut hepatic pentru examen histologic.

Laparoscopia se efectuează pentru diagnostic diferențiat în caz de suspexții la tuberculoză, sarcoidoză, cancer primar sau metastatic, boli parazitare, ascită de etiologie neclară, icter și colestază cu cauză neidentificată, hepato- și splenomegalie de etiologie neidentificată, în cazurile de diagnostic dificil al maladiilor vezicii biliare, al febrei de geneză necunoscută, suspexții la adenom, limfom, hemangiom, în boli de sistem, limfogranulomatoză, anomalii de dezvoltare a ficatului.

Notă: *Contraindicațiile pentru efectuarea laparoscopiei pot fi absolute sau relative:*

Contraindicații absolute

- Tulburări de coagulare
- Insuficiență cardiovasculară și respiratorie severă
- Hipertensiune arterială marcată
- Hernii diafrmatice masive
- Peritonită bacteriană

Contraindicații relative

- Boala Bechterev
- Tulburări cerebrale
- Obezitate avansată
- Balonare abdominală exprimată
- Proces aderențial al cavității abdominale

Metode imagistice (examen radiologic baritat, tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară, angiografia, colangiografie) – **vezi protocolul clinic național *Hepatita cronică virală B***.

Caseta 16. Metoda histologică

- **Biopsia ficatului** cu examenul histologic al bioptatului este o explorare relativ sigură fiind asociată cu risc scăzut de morbiditate și mortalitate. Există variații mici ale interpretării rezultatelor biopsiei, cu o concordanță mai mare atunci când conține mai mult de 6 spații porte. Se efectuează cu ac special, poate fi „oarbă” sau dirijată ecoscopic, laparoscopic sau preluată în timpul investigației transjugulare sau transfemorale.
- **Tabloul histologic caracteristic pentru boala hepatică alcoolică:**
 - ✓ localizare a leziunilor predominant în zonele centrolobulare;
 - ✓ prezență în hepatocite a hialinului alcoolic – corpusculi Mallory;
 - ✓ distrofie grăsoasă (balonizare și necroză hepatocitară);
 - ✓ infiltrat inflamator constituit majoritar, dar nu exclusiv, din polimorfonucleare;
 - ✓ fibroză perisinusoidală cu aspect de rețea.

Biopsia ficatului se efectuează numai în instituțiile medicale specializate și numai în lipsa contraindicațiilor: tulburări de coagulare, insuficiență severă pulmonară, cardiacă, patologia pleuro - pulmonară pe dreapta (pleurezii, empiem, abces, pleuropneumonie), colangită septică, icter mecanic, peritonită, ascită avansată, leucemii, trombocitopenie severă etc.

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 17. Diagnosticul diferențial al BHA

- Ficatul gras și steatohepatita nonalcoolică din diabet, obezitate, nutriția parenterală prelungită, boala Wilson, infecția cu virus C, *by-pass*-ul jejunoileal.
- Hepatita cronică de genă virală B, C, D sau cauzată de alți viruși hepatotropi (obligatori sau facultativi).
- Hepatită cronică autoimună.
- Hepatita medicamentoasă.
- Fibroza hepatică de diferită etiologie (ereditară, virală etc.).
- Ciroza hepatică de altă etiologie (virală, cardiacă etc.).
- Bolile hepatice genetic predispușe (hemocromatoza, boala Wilson).
- Afectarea parazitară a ficatului.
- Colecistita sau colangita cronică.
- Cancerul hepatic.
- Pericardita constrictivă.
- Macroglobulinemia Waldenström.

C.2.4.5. Evaluarea severității hepatitei alcoolice

Caseta 18. Severitatea hepatitei alcoolice după evaluarea scorului Maddrey

- **Indicele Maddrey** se calculează după formula:
 $4,6 \times (\text{TP pacient} - \text{TP control}) + \text{bilirubina totală (mcmol/l)} \div 17$
Scorul Maddrey are o valoare prognostică, fiind util în practică în aprecierea severității și în luarea deciziei terapeutice.
Hepatita alcoolică este considerată severă când acest scor este mai mare de 32.
Efectele benefice ale glucocorticoizilor se înregistrează la indivizii cu afecțiune severă – indice Maddrey peste 32, cu encefalopatie, dar fără hemoragie digestivă superioară; mortalitatea scade cu 25%, rămânând însă de 44% [17, 24, 27, 41].

C.2.4.6. Criteriile de spitalizare

Caseta 19. Criteriile de spitalizare

- Hepatita alcoolică acută
- Steatoza hepatică complicată cu sindrom Zieve (icter de tip colestatic, hiperlipidemie, anemie hemolitică)
- Hepatita cronică alcoolică în acutizare
- Sindrom de sevraj alcoolic
- Necesitatea intervențiilor și procedurilor diagnostice care nu pot fi executate în condițiile de ambulatoriu (laparoscopia, biopsia ficatului, colangiografia endoscopică retrogradă etc.)

C.2.4.7. Tratamentul

C.2.4.7.1. Modificările de comportament

Caseta 20. Modificări de comportament la pacienții cu BHA

- Sistarea consumului de alcool și obținerea abstenenței de la băuturi alcoolice pentru un termen lung
- Sistarea fumatului (pentru fumători)
- Menținerea unei mase corporale optime (IMC = 18,5-25,0)
- Excluderea surmenajului fizic și a celui psihic
- Excluderea medicamentelor hepatotoxice, fizioterapie cu încălzirea regiunii ficatului, tratamentului balnear
- Alimentația rațională (*anexa 1*), cu suplimentare de vitamine și minerale, evitarea meselor abundente, alimentare fracționată de 4-5 ori/zi (masa 5, după Pevzner)

C.2.4.7.2. Terapia medicamentoasă

C.2.4.7.2.1. Schemele de tratament în BHA

Tabelul 9. Tratamentul ambulatoriu de bază în BHA

Preparate	Indicații/efecte	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
Steatoza hepatică alcoolică		
Silimarină	Pentru efect hepatoprotector, antioxidant	280-420 mg zilnic, 1-3 luni
Acid ursodeoxicolic	Efect hepatoprotector, coleretic în BHA cu component colestatic	10-15 mg/kg, 1-3 luni
Fosfolipide esențiale	Efect hepatoprotector, stabilizează membrana hepatocitelor	300-600 mg de 3 ori pe zi, 1-3 luni
Hepatita alcoolică		
Silimarină	Pentru efect hepatoprotector, antioxidant	280-420 mg zilnic, 1-3 luni, 2 ori/an
Acid ursodeoxicolic	Efect hepatoprotector, coleretic în BHA cu component colestatic	10-15 mg/kg 3 luni, 2 ori/an
Fosfolipide esențiale	Efect hepatoprotector, stabilizează membrana hepatocitelor	300-600 mg de 3 ori pe zi, 3 luni, 2 ori/an
Pentoxifilină	Inhibitor al TNF-alfa, antifibrotic, scăderea presiunii portale, micșorarea riscului de dezvoltare a sindromului hepatorenal (65-75%)	100-200 mg x 3 ori/zi sau 400 mg (forma retard) x 1-2 ori/zi, 2 luni, 2 ori/an
Propiltiouracil*	Efect antifibrotic, blochează starea hipermetabolică indusă de alcool, protejând zona perivenulară de agresiunea hipoxică	300 mg/zi, pentru un termen lung

Notă: *la moment nu este înregistrat în RM.

Tocoferol Retinol Acid ascorbic Seleniu	Efect antioxidant	100-300 mg/zi, 1-2 luni, de 2 ori/an 10000 U/zi, 1-2 luni, de 2 ori/an 500 mg/zi, 1 lună, 2 ori/an 0,04 mg/zi, 1 lună, 2 ori/an
Glucocorticoizi (Prednisolon)	În hepatita alcoolică severă cu indice Maddrey > 32. Efect antiinflamator și antidepresiv	Inițierea terapiei în condiții de staționar specializat: 40 mg/zi timp de 7 zile. Dacă la a 7-a zi de tratament bilirubina este mai mare decât în ziua 0, se recomandă întreruperea tratamentului; dacă bilirubina scade la jumătate, se administrează aceeași doză timp de 30 zile, cu scăderea ulterioară a acesteia (5 mg/săptămână).

Tabelul 10. Tratamentul ambulator după indicații al BHA

Preparate	Indicații/efecte	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
Steatoza hepatică		
Tocoferol Retinol Acid ascorbic Seleniu	Efect antioxidant	100-300 mg/zi, 1-2 luni, de 2 ori/an 10000 U/zi, 1-2 luni, de 2 ori/an 500 mg/zi, 1 lună, 2 ori/an 0,04 mg/zi, 1 lună, 2 ori/an
Tiamină Piridoxină Ciancobalamină Acid nicotinic Acid folic Zinc etc.	Refacerea deficitului nutrițional, avînd în vedere prevalența mare a malnutriției în rîndul pacienților cu BHA	2,58-6,45 mg/zi, 2-4 săptămîni, 2-3 ori/an 10-20 mg/zi, 2-4 săptămîni, 2-3 ori/an 100 mcg/zi, s.c. 7 zile, apoi peste 2 zile 7 doze, apoi cîte o doză la fiecare 3-4 zile, timp de 2-3 săptămîni 50 mg/zi, 2-4 săptămîni, 2-3 ori/an 5 mg/zi, 2-4 săptămîni, 2-3 ori/an 40 mg/zi, 2-4 săptămîni, 2-3 ori/an
Metadoxil	Accelerează metabolismul alcoolului și al acetaldehidei și reduce degenerarea lipidică a ficatului și evoluarea spre ciroză hepatică	1,0-1,5 g/zi (cîte 1 pastilă de 2 ori/zi), 1 lună
Benzodiazepine (Diazepam) Disulfiram	Pentru prevenirea sau jugularea manifestărilor de excitație din cadrul sindromului de abinență și susținerea efortului de abandonare a consumului de etanol	10-20 mg/zi 250 mg/zi, seara, 10-20 de zile

Hepatita alcoolică		
Tiamină Piridoxina Ciancobalamină Acid nicotinic Acid folic Zinc etc.	Refacerea deficitului nutrițional, avînd în vedere prevalența mare a malnutriției în rîndul pacienților cu BHA	2,58-6,45 mg/zi, 2-4 săptămîni, 2-3 ori/an 10-20 mg/zi, 2-4 săptămîni, 2-3 ori/an 100 mcg/zi, s.c. 7 zile, apoi peste 2 zile 7 doze, apoi cîte o doză la fiecare 3-4 zile, timp de 2-3 săptămîni 50 mg/zi, 2-4 săptămîni, 2-3 ori/an 5 mg/zi, 2-4 săptămîni, 2-3 ori/an 40 mg/zi, 2-4 săptămîni, 2-3 ori/an
Metadoxil	Accelerează metabolismul alcoolului și al acetaldehidei și reduce degenerarea lipidică a ficatului și evoluarea spre ciroză hepatică	1,0-1,5 g/zi (cîte 1 pastilă de 2 ori/zi), 1 lună
Aminoacizi Acid aspartic Arginină	Efect hepatoprotector	1-2 g/zi (1-2 fiole buvabile), 2 săptămîni, 2-3 ori/an
Ademetionină		400-1600 mg/zi, 2 săptămîni, 2-3 ori/an
Oxandrolon	Efect anabolizant. Se administrează la pacienții cu hepatite alcoolice moderate sau severe, cu malnutriție moderată	60-80 mg/zi, 1-3 luni
Benzodiazepine (Diazepam) Disulfiram	Pentru prevenirea sau jugularea manifestărilor de excitație din cadrul sindromului de abstenență și pentru susținerea efortului de abandonare a consumului de etanol	10-20 mg/zi 250 mg/zi, seara, 10-20 de zile

Tabelul 11. Tratamentul de bază al hepatitei alcoolice în staționar

Preparate	Indicații/efecte	Posologie, durată și periodicitate a tratamentului
Glucocorticoizi (Prednisolon)	În hepatita alcoolică severă cu indice Maddrey > 32. Efect antiinflamator și antidepresiv	Inițierea terapiei în condiții de staționar specializat: 40 mg/zi timp de 7 zile. Dacă la a 7-a zi de tratament bilirubina este mai mare decît în ziua 0, se recomandă întreruperea tratamentului; dacă bilirubina scade la jumătate se administrează aceeași doză timp de 30 zile, cu scăderea ulterioară a acesteia (5 mg săptămînal)
Pentoxifilină	Inhibă eliberarea TNF-alfa, are acțiune antifibrotică, ameliorează microcirculația	100 mg/5 ml pe 200 ml sol. fiziologică x 1-2 ori/zi sau 400-800 mg (forma retard) x 1-2 ori/zi
Silimarină	Efecte hepatoprotector, antioxidant	420 mg/zi

Tocoferol Retinol Acid ascorbic Seleniu etc.	Efect antioxidant	300 mg/1 ml/zi, 2 săptămâni 100000 U/zi, i.m., 3 zile, apoi 50000 U/zi, 2 săptămâni 5% – 5,0, i.v., 2 săptămâni Doze terapeutice medii, preferabil în formă injectabilă
Fosfolipide esențiale	Efect hepatoprotector, stabilizează membrana hepatocitelor	5 ml x 2 ori/zi, i.v., 10 zile, apoi în capsule 600-1800 mg/zi
Acid ursodeoxicolic	Efecte hepatoprotector și coleretic	10-15mg/kg din masă corp
Vitamine Tiamină Piridoxină Cianocobalamină Acid nicotinic Acid folic etc.	Refacerea statusului nutrițional, în carențe vitaminice și în denutriție	5% – 1 ml, i.m., 10 zile 5% – 1 ml, i.m., 10 zile 100 mcg/zi, s.c., 7 zile, apoi peste 2 zile 7 doze, apoi câte o doză la fiecare 3-4 zile, timp de 2-3 săptămâni 1% – 2 ml/zi, i.m., 2 săptămâni 5 mg/zi, 2-4 săptămâni
Ademetionină	Efect hepatoprotector	400-800 mg/zi, i.v. sau i.m., apoi per os 400-1600 mg/zi

Tabelul 12. Tratamentul după indicații al hepatitei alcoolice în staționar

Preparate	Indicații/efecte	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
Aminoacizi: • Acid aspartic • Arginină • Aminoplasmal Hepa 10%	Efect hepatoprotector și corecția di- sechilibrului aminoacizilor	Hepasol 500 ml perfuzii, i.v. 1-2 g/zi (1-2 fiole buvabile) 500 ml perfuzii, i.v.
Inosină	Efecte anabolizant și imunoreglator	Sol. 2% 5-10 ml, i.v. x 2 ori/zi, 10 zile
Metadoxil	Accelerează metabolismul alcoolu- lui și al acetaldehidei și reduce de- generarea lipidică a ficatului și evo- luarea spre ciroză hepatică	1,0-1,5 g/zi (câte 1 pastilă de 2 ori/ zi), 1 lună
Propiltiouracil*	Efect antifibrotic, blochează starea hipermetabolism - bolică indusă de alcool, protejând zona perivenulară de agre- siunea hipoxică	300 mg/zi, pentru un termen lung
Oxandrolon	Efect anabolizant, se administrează la pacienții cu hepatite alcoolice moderate sau severe, cu malnutriție moderată	60-80 mg/zi, 1-3 luni

Notă: *la moment nu este înregistrat în RM.

Benzodiazepine (Diazepam)	Pentru prevenirea sau pentru jugularea manifestărilor de excitație din cadrul sindromului de abinență și	10-20 mg/zi
Disulfiram	sustinerea efortului de abandonare a consumului de etanol	250 mg/zi, seara, 10-20 zile

C.2.4.7.2.2. Principiile de tratament medicamentos

Caseta 21. Medicamente utilizate în boala hepatică alcoolică

- Obiectivul primordial în tratamentul bolii hepatice alcoolice este abținerea de la alcool pentru un termen lung, abinența fiind importantă în orice etapă a BHA (grad 1A) [20, 38].
- Uneori medicamentele fitoterapeutice și homeopatice conțin alcool, fie și în doze minime, ceea ce poate fi dăunător pentru pacientul cu BHA.
- Glucocorticoizii trebuie utilizați la pacienții cu hepatită alcoolică severă (grad 1B), la care diagnosticul este cert. Severitatea este definită prin scorul Maddrey > 32 (caseta 18) și/sau encefalopatie hepatică [9, 13, 14, 31].
- Pentoxifilina inhibă alfa-TNF, are acțiuni antifibrotică, ameliorează microcirculația. crește rata supraviețuirii pacienților cu indicele Maddrey > 32 de 2 ori, în comparație cu placebo (24,5 și 46%, respectiv) [2]. Reducerea letalității este condiționată, în special, de micșorarea frecvenței sindromului hepatorenal.
- În caz de BHA cu sindrom de colestază, se recomandă tratament cu *Acid ursodeoxicolic*, 5-15mg/kg masă corp, timp de 2-3 luni și mai mult sau/și tratament cu *Ademetionină*, 400-1600 mg/zi [3, 22, 26, 32].
- Un rol deosebit în terapia BHA îi revine preparatelor cu efecte hepatoprotector (*Silimarina*), antioxidant, membranostabilizator (*fosfolipide esențiale*) și imunomodulator [20, 23, 39].
- Din categoria antioxidantelor sunt utilizate vitaminele: Tocoferol (E), Retinol (A) și Acid ascorbic (C) [20, 34].
- Vitaminoterapia (vitaminele din grupul B, Acidul nicotinic, Acidul folic) se recomandă pacienților cu BHA și cu denutriție, cu carență de vitamine, polineuropatie [15, 21, 37].

C.2.4.8. Supravegherea pacienților

Bolnavii cu BHA necesită control medical activ pentru diagnosticarea precoce, tratamentul adecvat și prevenirea complicațiilor BHA (ciroza hepatică și cancer hepatocelular).

Tabelul 13. Supravegherea pacienților cu BHA de către medicul de familie

Intervenții și proceduri diagnostice	Frecvența
Control la medic de familie	o dată/an
Hemoleucograma, trombocite, VEM	o dată/an
ALT, AST, bilirubina, protrombina, GGTP	o dată/an
AgHBs, anti-AgHBs, anti-HBcor <i>sum</i> , anti-VHC și alt., la indicații	o dată/an
USG organelor abdominale	o dată/an
ECG, microradiografia cutiei toracice, sumarul urinei	o dată/an
Diagnostic de laborator și instrumental suplimentar:	
AgHBe, anti-HBe, anti-HBcor IgM, anti-VHD <i>sum</i> , anti-VHD IgM,	o dată/an
colesterol, uree, glucoză serică, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei	o dată/an
α-fetoproteina (pentru <i>screening</i> -ul cancerului hepatic primar)	o dată/an
FGDS	o dată/an

Tabelul 14. Supravegherea pacienților cu BHA de către medicul specialist

Intervenții și proceduri diagnostice	Frecvența
Obligatoriu	
Controlul la gastroenterolog, hepatolog	2 ori/an
Hemoleucogramă, trombocite, reticulocite, VEM	2 ori/an
ALT, AST, bilirubină, protrombină, TP, albumină, GGTP, fosfatază alcalină, colesterol (pentru evaluarea gradului de activitate și de insuficiență hepatică)	2 ori/an
USG organelor abdominale	2 ori/an
FGDS sau R-scopia esofagului și a stomacului (pentru aprecierea varicelor esofagiene/gastrice și evaluarea riscului de hemoragie)	1-2 ori/an
ECG, microradiografia cutiei toracice, sumarul urinei, ureea, glucoză	
Diagnostic de laborator suplimentar:	
α-fetoproteina (pentru screening-ul cancerului hepatic primar)	
Markeri virali suplimentari:	
✓ agHBe, anti-HBe, anti-HBcor IgM, ADN-VHB (calitativ sau cantitativ);	La indicații
✓ anti-VHD <i>sum</i> și IgM, ARN VHD prin PCR (calitativ sau cantitativ);	
✓ anti-VHC <i>sum</i> și IgM, ARN VHC (calitativ sau cantitativ);	
✓ anti-HSV1,2 IgG și IgM, anti-CMV IgG și IgM, anti-EBV IgG și IgM sau ADN HSV, CMV, EBV.	
✓ Autoanticorpi: ADN, ANA, AMA, SMA, anti-LKM, anti-TG, anti-TPO etc.	
✓ Crioglobuline	
Fe seric, transferină, feritină, ceruloplasmină, Cu seric și urinar	
Genotip viral al VHC la pacienții cu asociere a BHA și HVC cronică	
Markeri indirecti de fibroză hepatică: IL1,10, TNF-alfa	
T și B limfocite, IgA, IgM, IgG, CIC	
USG Doppler a sistemului portal	o dată/an
Scintigramă a hepatosplenică cu izotopii de Tc ⁹⁹	
Biopsie a ficatului transcutanată „oarbă” sau sub controlului USG	la indicații
Tomografie computerizată simplă sau spiralată	
Rezonanță magnetică nucleară	

C.2.5. Complicațiile (subiectul protocoalelor separate)

Caseta 22. Complicațiile BHA

- Ciroza hepatică cu complicațiile sale
- Cancerul hepatocelular
- Cetoacidoza alcoolică
- Sindromul Zieve
- Sindromul de colestază
- Embolia grăsoasă

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

D.1. Instituțiile de asistență medicală	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie; • asistentă medicală; • laborant cu studii medii.
	<p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • acces pentru USG abdominală; • acces pentru FGDS; • laborator clinic și biochimic standard pentru determinare de: analiză generală a sîngelui, trombocite, sumar al urinei, glucoză, colesterol, protrombină, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, amilază, α-fetoproteină; • acces pentru analize imunologice și virusologice: AgHBs, anti-HBcor, anti-VHC, anti-VHD.
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatoprotectoare: Silimarină, Acid ursodeoxicolic, fosfolipidele esențiale. • Antioxidante: Acid ascorbic, Retinol, Tocoferol, Seleniu. • Antifibrozante: Pentoxifilină, Propiltiouracil*. • Aminoacizi (<i>per os</i>): Acid aspartic, Arginină, Ademetionină. • Vitamine: Tiamina, Piridoxină, Ciancobalamină, Acid folic, Acid nicotinic etc. • Glucocorticoizi: Prednisolon, Metilprednisolon.

Notă: *la moment nu este înregistrat în RM.

<p>D.2. Instituțiile/ secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gastroenterolog certificat; • chirurg/gastrochirurg; • medic specialist în diagnostic funcțional; • radiolog; • laborant cu studii medic și medic de laborator; • asistente medicale.
	<p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • aparat pentru USG abdominală; • fibrogastroduodenoscop; • cabinet radiologic; • laborator clinic pentru: analiză generală a sîngelui, trombocite, reticulocite, VEM, sumar al urinei, glucoză, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, uree, creatinină, protrombină, TP, fibrinogen, lipidogramă: colesterol total, HDLC, trigliceride, beta-lipoproteine; • laborator imunologic pentru determinare a: markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; markerilor bolilor hepatice autoimune: ADN, ANA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; • acces pentru efectuarea examinărilor: USG Doppler, TC, RMN, scintigrafia hepatosplenică, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD prin PCR.
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatoprotectoare: Silimarină, Acid ursodeoxicolic, fosfolipidele esențiale. • Antioxidante: Acid ascorbic, Retinol, Tocoferol. • Antifibrozante: Pentoxifilina, Propiltiouracil*. • Aminoacizi (<i>per os</i>): Acid aspartic, Arginină, Ademetionina. • Vitamine: Tiamină (B₁), Piridoxină (B₆), Ciancobalamină (B₁₂), Acid folic etc. • Glucocorticoizi: Prednisolon, Metilprednisolon.

Notă: *la moment nu este înregistrat în RM.

<p><i>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de terapie ale spitalelor raionale, municipale</i></p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • internist; • medic specialist în diagnostic funcțional; • medic specialist în ultrasonografie și endoscopie; • medic-imagist; • asistente medicale; • laboranți cu studii medii; • medici de laborator; • acces la consultații calificate: gastrolog/hepatolog, neurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg/gastrochirurg, narcolog.
	<p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • aparat pentru USG abdominală; • fibrogastroduodenoscop; • cabinet radiologic; • laborator clinic pentru: analiză generală a sîngelui, trombocite, reticulocite, VEM, sumar al urinei, glucoză, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, uree, creatinină, Fe seric, protrombină, TP, fibrinogen, lipidograma: HDLC, trigliceride, ionogramă – Na, K, Cl. • laborator imunologic pentru determinare a: markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; markerilor bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; • acces pentru efectuarea examinărilor: USG Doppler, TC, RMN, scintigrafia hepatosplenică, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD prin PCR calitativ; • laborator bacteriologic.
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatoprotectoare: Silimarină, Acid ursodeoxicolic, fosfolipide esențiale, Ademetionină. • Antioxidante: Acid ascorbic, Retinol, Tocoferol. • Antifibrozante: Pentoxifilina, Propiltiouracil*. • Vitamine: Tiamină (B₁), Piridoxină (B₆), Ciancobalamină (B₁₂), Acid folic etc. • Glucocorticoizi: Prednisolon, Metilprednisolon. • Aminoacizi: Acid aspartic, Arginina, Aminoplasma Hepa 10%. • Preparate pentru menținerea abstenenței: benzodiazepine, Disulfiram.

Notă: *la moment nu este înregistrat în RM.

<p>D.4. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de gastrologie/ hepatologie ale spitalelor municipale și republicane</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gastrolog/hepatolog; • medic specialist în diagnosticul funcțional; • medic specialist în ultrasonografie și în endoscopie; • medic-imagist; • asistente medicale; • laboranți cu studii medii; • medici de laborator; • acces la consultații calificate: neurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg/gastrochirurg, narcolog.
	<p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • aparat pentru USG abdominală; • fibrogastroduodenoscop; • cabinet radiologic; • laborator clinic și biochimic pentru: analiză generală a sîngelui, trombocite, reticulocite, VEM, sumar al urinei, glucoză, bilirubină totală și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, albumină, uree, creatinină, acid uric, protrombină, TP, fibrinogen, lipidogramă: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide; <ul style="list-style-type: none"> ✓ ionograma – Na, K, Cl; ✓ crioglobulinele; ✓ Fe seric, transferina carbohidrat deficientă; ✓ ceruloplasmina, Cu seric și urinar; ✓ hormonii glandei tiroide – T₃, T₄; ✓ TSH; • endoscopie cu ligaturarea sau cu sclerozarea varicelor esofagiene; • laparoscopie; • colangiografie endoscopică retrogradă; • angiografie; • puncție-biopsie hepatică; • tomografie spiralată; • laborator de urgență; • laborator imunologic, virusologic (statutul imun celular, umoral, determinarea cantitativă a ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD și virusurilor hepatotropi); • laborator bacteriologic.

	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hepatoprotectoare: Silimarină, Acid ursodeoxicolic, fosfolipidele esențiale, Ademetionină.• Antioxidante: Acid ascorbic, Retinol, Tocoferol.• Antifibrozante: Pentoxifilina, Propiltiouracil*.• Vitamine: Tiamină (B₁), Piridoxină (B₆), Ciancobalamină (B₁₂), Acid folic etc.• Glucocorticoizi: Prednisolon, Metilprednisolon.• Aminoacizi: Acid aspartic, Arginină, Aminoplasma Hepa 10%.• Preparate pentru menținerea abstenenței: benzodiazepine, Disulfiram.
--	---

Notă: *la moment nu este înregistrat în RM.

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A intensifica măsurile profilactice în domeniul prevenirii progresiei BHA la persoanele din grupul de risc	1.1. Proporția persoanelor/pacienților din grupul de risc, cărora în mod documentat, li s-a oferit informație (discuții, ghidul pacientului etc.) privind impactul consumului de alcoolul asupra ficatului, pe parcursul unui an	Numărul de persoane/pacienți din grupul de risc, cărora, în mod documentat, li s-a oferit informație (discuții, ghidul pacientului etc.) privind impactul consumului de alcoolul asupra ficatului, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane/pacienți din grupul de risc care se află sub supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an
2.	A ameliora depistarea BHA în stadiile reversibile (steatoza hepatică alcoolică), pe parcursul unui an	2.1. Proporția pacienților diagnosticați cu BHA în stadiile reversibile (steatoza hepatică alcoolică), pe parcursul unui an	Numărul de pacienți diagnosticați primar cu BHA în stadiile reversibile (steatoza hepatică alcoolică), pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu BHA care au fost depistați primar, pe parcursul ultimului an
3.	A spori calitatea examinării, tratamentului acordat pacienților cu BHA	3.1. Proporția pacienților cu BHA, examinați și tratați conform recomandărilor din protocoalele clinice naționale <i>Boala hepatică alcoolică</i> și <i>Ciroza hepatică compensată la adult</i> în condiții de ambulatoriu, pe parcursul unui an 3.2. Proporția pacienților cu BHA, examinați și tratați conform recomandărilor din protocoalele clinice naționale <i>Boala hepatică alcoolică</i> și <i>Ciroza hepatică compensată la adult</i> în staționar, pe parcursul unui an 3.3. Proporția pacienților cu BHA, supravegheați conform recomandărilor din protocoalele clinice naționale <i>Boala hepatică alcoolică</i> și <i>Ciroza hepatică compensată la adult</i> , pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu BHA examinați și tratați, conform recomandărilor din protocoalele clinice naționale <i>Boala hepatică alcoolică</i> și <i>Ciroza hepatică compensată la adult</i> în condiții de ambulatoriu, pe parcursul ultimului an x 100 Numărul de pacienți cu BHA, examinați și tratați conform recomandărilor din protocoalele clinice naționale <i>Boala hepatică alcoolică</i> și <i>Ciroza hepatică compensată la adult</i> în staționar, pe parcursul ultimului an x 100 Numărul de pacienți cu BHA, supravegheați conform recomandărilor din protocoalele clinice naționale <i>Boala hepatică alcoolică</i> și <i>Ciroza hepatică compensată la adult</i> , pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu BHA, care au fost examinați și tratați în condiții de ambulatoriu, pe parcursul ultimului an Numărul total de pacienți cu BHA care au făcut tratament în staționar, pe parcursul ultimului an Numărul total de pacienți cu BHA care se află sub supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an
4.	A reduce mortalitatea prin hepatită alcoolică acută	4.1. Rata mortalității prin hepatită alcoolică acută	Numărul de decese prin hepatită alcoolică acută, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul de decese prin hepatite cronice și ciroze hepatice, pe parcursul ultimului an x 100

ANEXE

Anexa 1. Principiile alimentației raționale

- Folosiți o alimentație variată, incluzînd, în primul rînd, produsele de origine vegetală și nu animală.
- Consumați pîine, produsă din cereale, paste făinoase, orez sau cartofi de cîteva ori în zi.
- Tindeți spre o varietate cît mai largă de fructe și de legume, consumate preponderent în stare proaspătă (cel puțin 400 g, exceptînd cartofii).
- Mențineți-vă greutatea corporală în limitele recomandate (indicele masei corporale de la 20 pînă la 25), inclusiv prin aplicarea efortului fizic adecvat în fiecare zi. Indicele masei corporale (IMC) se calculează după următoarea formulă:
$$\text{IMC} = \text{masa corporală (kg)} / \text{talie}^2 \text{ (m)}$$
- Țineți sub control consumul de grăsimi, care să nu depășească 30% din totalul calorajului ingerat, substituind maxim grăsimile de origine animală cu cele de origine vegetală sau cu margarine fine.
- Înlocuiți carnea grasă și derivatele ei cu fasole, leguminoase (mazăre, năut, linte, soia), pește, carne de pasăre sau carne slabă.
- Preferați lapte și produsele lactate (chefir, brînză, lapte bătut, iaurt, lapte acru, telemea) degresate și nesărate.
- Selectați pentru uz curent produsele care conțin cantități mici de zahăr, reduceți consumul de zahăr rafinat, prin limitarea dulciurilor și a băuturilor răcoritoare.
- Reduceți consumul de sare sub 6 g/zi (o linguriță care include și sarea din pîine și din produsele conservate cu sare).
- Ingestia de alcool (în cazul în care nu sunt indicații pentru excludere) nu trebuie să depășească 50 ml alcool tărie (45-50%) sau 200-250 ml vin cu 10-12% alcool sau 500 ml bere cu 2,5% alcool (în medie 0,5 g/kg de etanol).
- Preparați alimente prin metode securizate și igienice. Reducerea cantităților de grăsimi folosite se obține dacă bucatele se prepară în baie de aburi, prin fierbere, la cuptor sau în cuptorul cu microunde.

Anexa 2. Ghidul pacientului cu BHA

GHIDUL PACIENTULUI CU BOALĂ HEPATICĂ ALCOOLICĂ

Ficatul este cel mai mare organ din corpul omenesc, este situat în cadranul superior pe dreapta a abdomenului, este protejat de coaste. Cântărește 1500 g, ceea ce înseamnă 1/50 parte din masa corpului. Anatomic este format din 2 lobi: lobul stîng și lobul drept, dreptul este de aproximativ 6 ori mai mare decît stîngul.

Ficatul este un organ foarte important pentru viață, îndeplinește rolul de filtru pentru organismul uman.

REȚINEȚI funcțiile ficatului:

- Sintetizează proteinele, factorii de coagulare ai sîngelui, hemoglobina, componentele sistemului imun.
- Participă în metabolizarea grăsimilor, glucidelor, apei și a vitaminelor.
- Participă la buna funcționare a sistemului endocrin (participă în metabolismul hormonilor).
- Formarea și eliminarea bilei, fără care nu se poate efectua digestia alimentelor.
- Acumularea și păstrarea diverșilor compuși necesari pentru organismul uman: glicogenul (rezerva de glucoză a organismului), grăsimi, microelemente.
- Detoxifierea diverșilor compuși care pătrund în organism din mediul înconjurător (inclusiv a medicamentelor).

Ce este boala hepatică alcoolică?

Boala hepatică alcoolică cuprinde un spectru larg de modificări, de la cea mai benignă – hepatomegalia asimptomatică – pînă la cea mai severă – insuficiența hepatică severă cu hipertensiune portală.

La cine se dezvoltă boala hepatică alcoolică?

Elementul fundamental care definește boala hepatică alcoolică este consumul sistematic de alcool.

Care sunt limitele consumului inofensiv de alcool?

<i>Limitele consumului inofensiv de alcool</i>		Grupul de experți
<i>Bărbați</i>	<i>Femei</i>	
38-60 g/zi	16-38 g/zi	Academia Națională de Medicină din Franța (1995)
Pînă la 24 g/zi	<u>Pînă la 16 g/zi</u>	Departamentul Ocrotirii Sănătății și al Învățămîntului din Marea Britanie (1991) Societatea Americană de Științe și Ocrotirea Sănătății (1995)
20-40 g/zi (140-280 g/săptămîină)	Pînă la 20 g/zi (140 g/săptămîină)	OMS (Copenhaga, 1995)

Notă: Cantitatea de alcool se calculează avînd în vedere că un pahar standard sau o unitate de băutură alcoolică conține aproximativ 10 g de alcool pur sau 12,5 ml de alcool absolut, ce echivalează cu 284 ml de bere, 114 ml de vin și cu 24 ml de băutură tare (rachiu, liquer).

Care sunt factorii de risc în boala hepatică alcoolică?

- Consumul de etanol în doze ce depășesc 40 g/zi, pentru bărbați, și 20 g/zi, pentru femei.
- Durata consumului de alcool mai mare de 5 ani, în medie 15-20 ani.
- Sexul – femeile sunt mai susceptibile decât bărbații la progresia injuriei hepatice alcoolice.
- Polimorfismul genetic al enzimelor ce participă în metabolismul alcoolului.
- Obezitatea sau deficitul factorilor nutriționali.
- Infecția cu virusuri hepatice (B sau C).
- Utilizarea preparatelor ce se metabolizează în ficat.
- Factorii imuni.

Care sunt semnele BHA?

- hepatomegalie asimptomatică (60-80%);
- sindrom dispeptic;
- dureri surde în hipocondrul drept;
- icter (îngălbenirea pielii, ochilor);
- afectare a sistemului nervos (astenie fizică marcată) central și periferic;
- simptome endocrine – atrofie testiculară, ginecomastie, modificarea distribuției pilozității corporale, eritem palmar și stelute vasculare;
- carențe nutriționale;
- capilaroză care realizează *facies aethylica*.

Complicațiile BHA sunt:

- ciroza hepatică
- cancerul hepatocelular

Care sunt măsurile de prevenire a BHA?

- Limitarea consumului de alcool pentru bărbați < 30 ml/zi, pentru femei < 15 ml/zi (recalculat la etanol curat)².
- Profilaxia primară se adresează populației generale și se poate realiza doar prin măsuri de masă:
 - ✓ interzicerea publicității pentru alcool;
 - ✓ restricționarea accesului la etanol;
 - ✓ micșorarea producției de băuturi alcoolice.
- Informarea populației versus modul sănătos de viață:
 - ✓ menținerea masei corporale optime; (IMC 18,5 – 24,9 kg/m²);
 - ✓ alimentația sănătoasă (*anexa 1*);
 - ✓ exercițiile fizice aerobice zilnic, nu mai puțin de 30 de minute;
 - ✓ abandonarea fumatului.

Examinarea activă a subiecților cu risc crescut, diagnosticați cu o patologie generată de alcool.

Măsurile pentru încetinirea progresiei hepatitei cronice:

- evitarea consumului de alcool;
- evitarea administrării medicamentelor fără prescripția medicului;
- vaccinarea contra hepatitelor A, B.

² Persoanelor, care au suportat hepatite virale se recomandă excluderea definitivă a alcoolului

BIBLIOGRAFIE

1. Adachi M., Brenner D. A. Clinical Syndromes of Alcoholic Liver Disease. *Dig. Dis.*, 2005; 23: 255-263.
2. Akriviadis E., Botla R., Briggs W. et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 2000; 119: 1637-1648.
3. Aleynik S., Lieber C. S. Polyenylphosphatidylcholine corrects the alcohol-induced hepatic oxidative stress by restoring S-adenosylmethionine. *Alcohol and Alcoholism*, 2003; Vol. 38, No. 3, p. 208-212.
4. Allen J. P., Litten R. Z., Fertig J. B. et al. Carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase and macrocytic volume as biomarkers of alcoholic problems in women. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 2000; №. 24, p. 492-496.
5. Alte D., Ludemann J., Piek M. et al. Distribution and dose response of laboratory markers to alcohol consumption in a general population: Results of the study of health in Pomerania (SHIP). *Journal of Studies on Alcohol*, 2003; Vol. 64 : (1): 75-82.
6. Anastasios A Mihas., Patrick D Hung., M. D., Alcoholic Hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* June 8, 2006.
7. Arico S., Galatola G., tabone M., Corrao G. Amount and duration of alcoholic intake in patients with chronic liver disease: an Italian multicentre study. *Ital. J. Gastroenterol.*, 1994; 26:59-65.
8. Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of pre-analysis, analysis, and interpretation. *Clin. Chem.*, 2001; 47(1): 13-27.
9. Au D. H., Kivlahan D. R., Bryson C. L., Blough D., Bradley K. A. Alcohol screening scores and risk of hospitalizations for GI conditions in men. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2007 Mar; 31(3): 443-51.
10. Baptista A., Bianchi L., de Groote J., Desmet V. J., Gedgk P., Korb G., MacSween R. N., Popper H., Poulsen H., Scheuer P. J., Schmid M., Thaler H., Wepler W. Alcoholic liver disease: morphological manifestations. Review by an International Group. *Lancet*, 1981/I: 707-711.
11. Becker U., Deis A., Sorensen T. I. A. et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study. *Hepatology*, 1996; 23: 1025-1029.
12. Bloss G. Measuring the Health Consequences of Alcohol Consumption: Current Needs and Methodological Challenges. *Dig. Dis.*, 2005; 23: 162-169.
13. Carithers R. L jr., Herlong H. F., Diehl A. M. et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann. Intern. Med.*, 1989; 110: 685-690.
14. Depew W., Boyer T., Omata M. et al. Double-blind controlled of prednisolone therapy in patients with severe acute alcoholic hepatitis and spontaneous encephalopathy. *Gastroenterology*, 1980; 78: 524-529.
15. Dumbrava V., Berliba E., Lupașco Iu. Ficatul și alcoolul. Monografie. Chișinău, 2008, 298 p.
16. Gmel G., Rehm J. Harmful alcoholic use. *Alcohol Res. Health*, 2003; 27 (1): 52-62.
17. Haber P., Warner R., Seit Devanshi. et al. Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis. // *Journal of Gastroenterology, Hepatology*, 2003; Vol. 18: (12): 1332-1344.
18. Halle P., Pare P., Kaptein E. et al. Double-blind, controlled trial of propylthiouracil in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 1982; 87: 925-31.

19. Hock B., Schwarz M., Domke I., Grunert V. P. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), gammaglutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction*, 2005; 100 (10): 1477-86.
20. Kuntz E., Kuntz H. D. Alcohol-induced liver damage. *Hepatology Principles and Practise*. Heidelberg Germany, 2002, p. 470-488.
21. Lieber C. S. Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatments. *J. Hepatol.*, 2000; 32(1 Suppl.): 113-28.
22. Lieber C. S. S-adenosylmethionine (SAME): Its role in the treatment of liver disorders. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2002, 76:1183S-1187S.
23. Lieber C. S., Leo M. A., Cao Q. et al. Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepatic fibrosis in baboons. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2003; 37: 336-339.
24. Louvet A., Naveau S., Abdelnour M. et al. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. 2007; 45(6): 1348-54.
25. Luis S., Marsano M. D., Christian Mendez M. D., Daniell Hill M. D., Shirish Barve Ph. D. et al. Diagnosis and Treatment of Alcoholic Liver Disease and Its Complications. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2004, September 29.
26. Lukivskaya O., Zavodnik L., Knas M., Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis. *Adv. Med. Sci.*, 2006; 51: 54-9.
27. Maddrey W. C. Alcohol-induced liver disease. *Clin. Liver. Dis.*, 2000 Feb; 4(1): 115-31.
28. Maher J. J. Alcoholic steatohepatitis: management and prognosis. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2007; 9(1): 39-46.
29. Mandayam S., Jamal M. M., Morgan T. R. Epidemiology of alcoholic liver diseases. *Semin. Liver. Dis.*, 2004, 24: 217-232.
30. Mann R. E., Smart R. G., Govoni R. The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol. Research & Health*, 2003; 27(3): 209-219.
31. Mathurin P. et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J. Hepatol.*, 2002; 36: 480-487.
32. Mato J. M., Camara J., Fernandez-de Paz J., Caballeria L. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *L. Hepatol.*, 1999; 30: 1081-1089.
33. McCullough A. J., O'Connor J. F. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am. J. Gastroenterol.*, 1998 Nov; 93(11): 2022-36.
34. Mezey E., Potter J. J., Rennie-Tankersley L., Caballeria J., Pares A. A randomized placebo controlled trial of vitamin E for alcoholic hepatitis. *J. Hepatol.*, 2004; 40: 40-46.
35. Morgan M. Maladie alcoolique du foie: histoire naturelle, diagnostic, aspects cliniques, evaluation, prise en charge, pronostic et prevention. In Benhamou JP (ed). *Hepatologie clinique*. Flammarion Medicine – Sciences, 2003, p. 1003-1038.

36. Rezultatele statistice ale Centrului Științifico-Practic pentru Sănătate Publică și Management Sanitar din Republica Moldova.
37. Sherlock S., Dooley J. Diseases of liver and biliary system. 11 ed., Blackwell Sci. Publ. 2002: 309-315.
38. Stan M., Trifan A., Carol Stanciu. Boala hepatică alcoolică, ghid de diagnostic și tratament în “Boli cronice hepatice” de Carol Stanciu. Editura Junimea, Iași, 2008, p. 20-38.
39. Trifan A., Carol S. Alcoolul și ficatul în: M. Grigorescu. Tratat de hepatologie, București, 2004, p. 487-507,
40. World Health Organization (WHO). The Global Status Report on Alcohol. Geneva: Department of Substance Abuse, WHO, 2000.
41. Stewart S. F., Day C. P. Alcoholic liver disease. In Zakim and Boyers Hepatology. A textbook of liver disease. Fifth edition. T. Boyer, T. Wright. Vol. 2, 2006, Elsevier. p. 579-623.

